

# GUÍA VISUAL DE RECOMENDACIONES



## Guía de GELTAMO para el DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE



V2.MPO.04.2016

# FACTORES DE RIESGO

- Los factores de riesgo de recaída en el SNC en la era del rituximab incluyen: LDH sérica elevada y >1 localización extraganglionar, reordenamientos de *MYC* y/o la infiltración de determinadas localizaciones extraganglionares. Tras la revisión bibliográfica realizada, los autores recomiendan el estudio (*screening*) de pacientes para la detección de la afectación del SNC (con punción lumbar y examen del LCR mediante citología y CFM) y la administración de profilaxis en las siguientes situaciones:



↑  + >1 localización extraganglionar **1B**

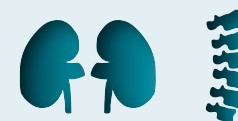
LDH sérica

Afectación extraganglionar



**1B**

Afectación extraganglionar



**2C**

Reordenamientos *MYC*



**1C**



## DIAGNÓSTICO

- El diagnóstico de enfermedad en el SNC en pacientes con LBDCG se ha basado durante mucho tiempo en el análisis de la CC de muestras de LCR obtenidas de pacientes con riesgo y/o sospecha de enfermedad en el SNC basado en la presentación clínica y/o hallazgos de las técnicas de imagen. A la vista de los estudios evaluados, los autores recomiendan:



Incluir estudios de  
imagen del SNC (RM)



1A

CFM  $\geq 8$  colores para  
detectar enfermedad  
oculta



1A

Enfermedad  
leptomeníngea  
oculta como factor  
pronóstico negativo



2B

Biomarcadores con posible  
valor diagnóstico: sCD19,  
sIL10 aislado o asociado a  
sCXCL13 y miRNA\*



2C

En casos específicos  
puede ser necesaria una  
evaluación oftalmológica  
con biopsia ocular y/o  
cerebral



2C

CC: citología convencional; CFM: citometría de flujo multiparamétrica; LBDCG: linfoma B difuso de célula grande; LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética; SNC: sistema nervioso central

\* miRNA19b, miRNA21 y miRNA92a



# PROFILAXIS

- La heterogeneidad de los estudios y la falta de ensayos aleatorizados controlados en este campo implican que el nivel de evidencia para apoyar las recomendaciones sea bajo (evidencia a partir de estudios observacionales, series de casos o simple opinión).



Pacientes de alto riesgo de recaída en el SNC



1B

**MTX IV**

2B

**MTX IT / TIT**

2C

**MTX IV**

1ª LÍNEA  
≥3 g/m<sup>2</sup>



Ajustar según  
PS/función renal  
Evitar retrasar  
inmunoQT sistémica

1B

**MTX IT**

1ª LÍNEA  
12-15 mg una vez por ciclo, 4-6 dosis

1B

**TIT**

1ª LÍNEA  
MTX 15 mg + Ara-C 40 mg + hidrocortisona 20 mg

1B

Pacientes con linfoma testicular primario

**MTX IV**  
1ª LÍNEA



1B

Ara-C: citarabina; MTX: metotrexato; IT: intratecal; IV: intravenoso; SNC: sistema nervioso central; TIT: triple intratecal (MTX, Ara-C e hidrocortisona)

# TRATAMIENTO

- La afectación del SNC en linfoma es infrecuente por lo que también lo son los estudios prospectivos o aleatorizados sobre este cuadro y su tratamiento. Los síntomas clínicos serán uno de los factores para determinar el esquema terapéutico.
- La recidiva en el SNC puede preceder a la sistémica, con impacto en el pronóstico y por tanto, en términos generales, el tratamiento debe de considerarse en el contexto de la enfermedad sistémica. Indicamos a continuación las recomendaciones sobre el acercamiento terapéutico según las diferentes situaciones clínicas, biológicas y la situación de la enfermedad.



## Afectación en el SNC al diagnóstico:

- Parenquimatosas: **HDMTX**
- Leptomeníngea: **HDMTX + Citarabina liposomal IT**



Si HDMTX no adecuado por edad o PS:

**Citarabina liposomal IT**

1B

Recaída en el SNC:  
Buen PS y edad adecuada

Acondicionamiento  
**TIOTEPA + BCNU**

1C

Inducción **HDMTX**  
y consolidación  
con **TAPH**

1B

Enfermedad  
leptomeníngea  
oculta

**HDMTX + QT IT**

2C

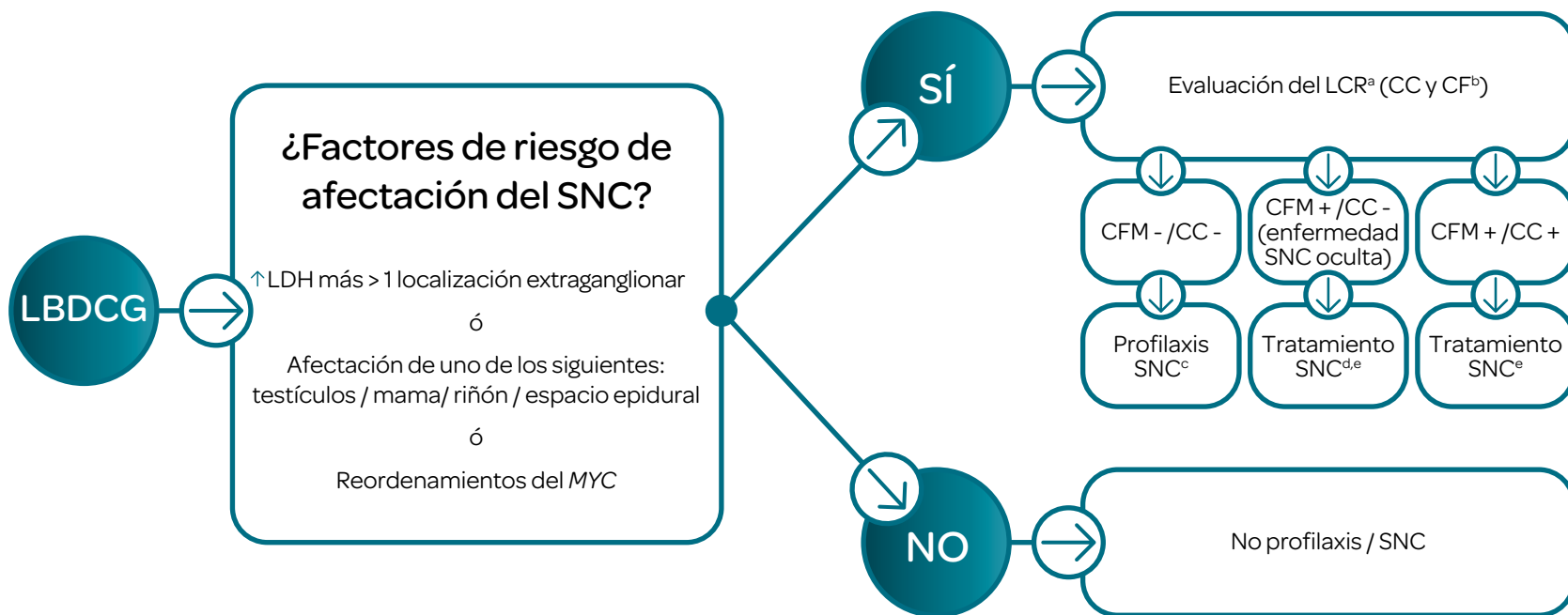
Refractariedad o  
recaída temprana  
tras HDMTX

**Ensayo clínico  
Radioterapia  
craneal**

2C

HDMTX: dosis altas de metotrexato; IT: intratecal; LBDCG: linfoma B difuso de célula grande; LNH: linfoma no Hodgkin; SNC: sistema nervioso central

# ALGORITMO DE DECISIÓN EN EL DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LA AFECTACIÓN DEL SNC EN PACIENTES CON LBDCG



- a** La evaluación del LCR debe llevarse también a cabo cuando existan síntomas neurológicos, además de las técnicas de imagen (RM, TAC).
- b** Se recomienda el uso de una evaluación CFM  $\geq 8$  colores normalizada y validada de muestras de LCR estabilizadas (con la adición inmediata de RPMI1640 o Transfix® a las muestras de LCR).
- c** Recomendamos MTX IV ( $\geq 3$  g/m<sup>2</sup>) durante el tratamiento de primera línea, alternando con inmunoterapia y debe administrarse siguiendo los esquemas de tratamiento publicados y valorando la necesidad de ajustar la dosis en función del estado general del paciente y su función renal. Debe evitarse retrasar los siguientes ciclos de inmunoterapia sistémica. También el MTX IT (12-15 mg una vez por ciclo, 4-6 dosis) o la TIT (MTX 15 mg, Ara-C 40 mg e hidrocortisona 20 mg) administrados durante el tratamiento de primera línea, pueden ser opciones razonables para profilaxis, dependiendo de la edad, el estado general, las comorbilidades y las preferencias del paciente y/o del médico. Los pacientes con linfoma testicular primario deben recibir MTX IT durante la quimioterapia primaria.

- d** No hay evidencia directa sobre el valor de adoptar diferentes decisiones sobre el tratamiento en pacientes con enfermedad leptomeníngea oculta: considerar HDMTX y quimioterapia IT en estos pacientes.
- e** En caso de afectación del SNC en el momento del diagnóstico de LBCL: HDMTX (asociar terapia IT si se demuestra la enfermedad leptomeníngea). En pacientes en los que no sea adecuado HDMTX por la edad o comorbilidades, considerar citarabina liposomal IT.

En caso de recaída del SNC: terapia de rescate (inducción basada en HDMTX) seguida de trasplante autólogo (dependiendo del estado general y de la edad del paciente). Se debe incluir Tiotepa y BCNU en el régimen de acondicionamiento previo al trasplante autólogo. En caso de refractariedad o recaídas tempranas tras HDMTX, considerar ensayo clínico o radioterapia.

Ara-C: citarabina; CC: citología convencional; CFM: citometría de flujo multiparamétrica; HDMTX: dosis altas de MTX; IT: intratecal; IV: intravenoso; LBCL: linfoma B difuso de célula grande; LCR: líquido cefalorraquídeo; MTX: metotrexato; RM: resonancia magnética; SNC: sistema nervioso central; TAC: tomografía computarizada; TIT: triple intratecal (MTX, Ara-C e hidrocortisona)